

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類<sup>5</sup></b> <b>A23L 1/305, 1/48, C12P 21/06</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO 90/13228</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1990年11月15日 (15. 11. 1990)
<b>(21) 国際出願番号</b> POT/JP90/00598 <b>(22) 国際出願日</b> 1990年5月10日 (10. 05. 90)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平1/119960 1989年5月12日 (12. 05. 89) JP 特願平2/50415 1990年2月28日 (28. 02. 90) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo, (JP) 不二製油株式会社 (FUJII OIL CO., LTD.) [JP/JP] 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋2丁目1番5号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 佐藤公斎 (SATO, Kimihito) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町黒崎字八幡96の3番地 Tokushima, (JP) 杉山光太 (SUGIYAMA, Kota) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市幸町三丁目101番地 幸町アネックス602号 Tokushima, (JP) 松原 大 (MATSUBARA, Futoshi) [JP/JP] 〒830 福岡県久留米市長門石3-10-24-508号 Fukuoka, (JP) 木本 実 (KIMOTO, Minoru) [JP/JP] 〒598 大阪府泉佐野市羽倉崎2-5-2 606号 Osaka, (JP)		松尾高明 (MATSUO, Takaharu) [JP/JP] 〒590-05 大阪府泉南市信達岡中973-34 Osaka, (JP) 橋本征雄 (HASHIMOTO, Yukio) [JP/JP] 〒596 大阪府岸和田市東ヶ丘町808-399 Osaka, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町2-1-2 沢の鶴ビル Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> + AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書 PCT規則91.1(f)に基づく明らかな誤りの訂正請求書
<b>(54) Title: OLIGOPEPTIDE MIXTURE AND COMPOSITION CONTAINING THE SAME</b>  <b>(54) 発明の名称</b> オリゴペプチド混合物及び該混合物含有組成物  <b>(57) Abstract</b>  An oligopeptide mixture prepared by the enzymatic hydrolysis of an animal or vegetable protein, wherein the average molecular weight is 200 to 5,000, the content of free amino acids is 35 % by weight or less, the molar ratio of branched amino acids to aromatic amino acids is 7 or more, the content of branched amino acids in the total amino acids is 15 to 25 % by weight, that of aromatic amino acids is 0.1 to 2.5 % by weight, and that of methionine is 0.5 to 1.5 % by weight; an alimentary composition containing the oligopeptide mixture for patients of hepatic diseases; and an alimentary or food composition containing the oligopeptide mixture.		

+ 送って通知があるまで、出願日が1990年10月3日より前の国際出願におけるDEの指定は、先のドイツ民主共和国の領域を除く、ドイツ連邦共和国の領域において有効である。

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

本発明によれば、動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～25重量%、芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量%及びメチオニンが0.5～1.5重量%であることを特徴とするオリゴペプチド混合物、オリゴペプチド混合物を含有する肝疾患患者用栄養補給組成物、及びオリゴペプチド混合物を含有する栄養補給又は食品組成物が提供される。

情報としての用途のみ  
PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	MG マダガスカル
AU オーストラリア	FI フィンランド	ML マリ
BB バルバドス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GB イギリス	NL オランダ
BG ブルガリア	GR ギリシャ	NO ノルウェー
BJ ベナン	HU ハンガリー	RO ルーマニア
BR ブラジル	IT イタリア	SD スーダン
CA カナダ	JP 日本	SE スウェーデン
CF 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SN セネガル
CG コンゴ	KR 大韓民国	SU ソビエト連邦
CH スイス	LI リヒテンシュタイン	TD チャド
CM カメルーン	LK スリランカ	TG トーゴ
DE 西ドイツ	LU ルクセンブルグ	US 米国
DK デンマーク	MC モナコ	

## 明 細 書

## オリゴペプチド混合物及び該混合物含有組成物

技 術 分 野

本発明は、蛋白質を酵素で加水分解し、芳香族アミノ  
5 酸を除去して得られるオリゴペプチド混合物、その製法、  
オリゴペプチド混合物を含有する肝疾患患者用栄養補給  
組成物、及びオリゴペプチド混合物を含有する栄養補給  
又は食品組成物に関する。

背 景 技 術

10 肝疾患例では①血漿アミノ酸濃度の不均衡、即ち分枝  
鎖アミノ酸（B C A A：バリン、ロイシン、イソロイシ  
ン）の低下と芳香族アミノ酸（A A A：フェニルアラニ  
ン、チロシン）の上昇、並びにB C A A / A A Aモル比  
の低下やメチオニンの上昇が認められている。

15 そこで、肝疾患患者にはB C A A含量が高く、A A A  
及びメチオニン含量が低く、B C A A / A A Aモル比の  
高い蛋白源を供給すると効果のあることがわかっている。

この為、B C A A / A A Aモル比を高く調製したアミ  
ノ酸製剤が知られているが、かかるアミノ酸製剤は薬品  
20 的な味であるために味が悪く、更に、浸透圧が高く、高  
価である等の欠点を有している。

又、オリゴペプチドは単に蛋白を加水分解しただけな

ので B C A A / A A A モル比は十分には高くないが、これに B C A A を添加して B C A A / A A A モル比を高く調整したオリゴペプチド製剤が知られている。しかし、  
5 チンやコラーゲンをを用いた苦味の少ないオリゴペプチドだけが実用化されている現状である。

又、特開昭 5 1 - 1 1 8 8 3 9 号には肝臓病患者投与用アミノ酸製剤が、特開昭 5 7 - 1 1 9 1 0 号には蛋白質、ペプチド及びアミノ酸を特定比率で配合した肝臓病  
10 患者に適した経腸用栄養製剤が、特開昭 5 8 - 1 2 6 7 6 7 号には肝臓病患者用エレメンタルダイエットが、特開昭 6 2 - 5 0 0 8 7 1 号には薬理活性を有するジペプチド化合物が、それぞれ開示されている。しかし、特開  
15 昭 5 7 - 1 1 9 1 0 号で用いられるペプチドも蛋白を加水分解しただけの B C A A / A A A モル比の低いものである。

本発明のように苦味が極めて少なく、B C A A 含量が高く、B C A A / A A A モル比が高い肝疾患患者用蛋白源等として適するオリゴペプチド混合物は知られていない。  
20

また、最近、卵白、カゼイン等の動物性蛋白質を酵素分解してペプチド含量の高い酵素加水分解物とし、これ

を人工栄養又は食事療法等に利用する試みがなされている。

特開昭63-287462号には、大豆蛋白を酵素により加水分解してペプチド鎖長2~10のオリゴペプチドとし、このオリゴペプチドを栄養補給剤として利用することが提案されている。同公報によれば、このペプチドは、アミノ酸よりも急速吸収性の点で勝り、スポーツその他の激しい体力消耗時における即効的栄養補給剤として優れていると報告されている。

10 一方、蛋白質を化学的又は酵素的に分解して得られる各種のアミノ酸を含有する健康飲料も種々提案されている。特に、特開昭58-165774号には、BCAAを含有する飲料組成物（スポーツドリンク）が提案されている。この公報によれば、ラットにBCAAを摂取させてその運動量を測定した実験結果から、BCAAが筋肉運動の機能を向上させるという効果が認められている。

20 しかしながら、特開昭58-165774号の飲料組成物においては、蛋白質を化学的又は酵素的に分解し、その中からBCAAを選択的に取り出して添加する必要がある、BCAAの分離工程が複雑化するので製品コストが高くなるという問題点がある。また、アミノ酸は、一般に強い苦味を有するため、添加濃度が高くなると風

味が損なわれるという問題もある。

一方、特開昭63-287462号に示されるペプチドは、アミノ酸よりも急速吸収性の点で勝り、アミノ酸のような苦味がないという利点を有しているが、上記の  
5 ように特定のアミノ酸を選択的に摂取することによる生理活性効果を期待することはできない。

#### 発明の開示

本発明の目的は、肝疾患患者用の栄養補給乃至治療食、  
体力消耗時における栄養補給剤などの蛋白源等としての  
10 使用に適するオリゴペプチド混合物、及びその製造法を提供することにある。

本発明の他の目的は、肝臓病患者の血漿中のアミノ酸  
パターン及びBCAA／AAAモル比を是正できるととも  
に、栄養状態の改善を図ることのできる肝疾患患者用  
15 栄養補給組成物を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、オリゴペプチドを多量に含有し、BCAAが豊富で、AAAが少なく、風味が良好で、激しい運動などに伴う体力低下時の栄養補給に適し、  
しかも工業的に低コストで製造できる、オリゴペプチド  
20 を含有する栄養補給又は食品組成物を提供することにある。

本発明者等は前記問題を解決すべく研究の結果、各種

の動植物蛋白をエンドペプチダーゼとエキソペプチダー  
ゼで水解してA A Aを遊離させ、合成吸着剤や活性炭等  
で吸着除去する等して製造条件を変化させ、①平均分子  
量、②B C A A / A A Aモル比、③B C A A含量、④A  
5 A A含量、⑤メチオニン含量、⑥遊離アミノ酸含量等  
について検討した結果、以下の組成のオリゴペプチド混合  
物を蛋白源として用いた肝疾患患者用製剤が肝疾患患者  
に有効な知見を得た。更に、上記オリゴペプチド混合物  
を含有する組成物の利用により、肝疾患患者の血漿中の  
10 アミノ酸パターン及びB C A A / A A A比が是正される  
とともに、栄養状態の改善を図ることができ、該組成物  
は肝疾患患者の栄養補給乃至治療食として好適であるこ  
とを見出した。

また、以下の組成のオリゴペプチド混合物を含有する  
15 組成物が、運動時、体力消耗時等の栄養補給組成物とし  
て好適であるという知見も得た。

本発明は、これらの知見に基づくものである。

本発明は、以下に示すオリゴペプチド混合物、その製  
法、該オリゴペプチド混合物を含有する各種組成物を提  
20 供するものである：

- ① 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分  
子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以

下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7  
以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～  
25重量%、芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量%  
及びメチオニンが0.5～1.5重量%であることを  
5 特徴とするオリゴペプチド混合物、

② 動植物蛋白質を水系下にエンドプロテアーゼ及びエ  
キソプロテアーゼを用い中性域で酵素分解し、吸着剤  
で処理し、必要により濃縮し、乾燥することを特徴と  
する該オリゴペプチド混合物の製造法、

10 ③ 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分  
子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以  
下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7  
以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～  
25重量%、芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量%  
15 及びメチオニンが0.5～1.5重量%のオリゴペプ  
チド混合物を含有する肝疾患患者用栄養補給組成物、

④ 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分  
子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以  
下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7  
20 以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～  
25重量%、芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量%  
及びメチオニンが0.5～1.5重量%のオリゴペプ



チド混合物を、乾燥重量基準で5～70重量%含有する組成物であって、該組成物における蛋白源としての全窒素化合物、炭水化物及び脂質の含有量が、乾燥重量基準で、窒素化合物10～90重量%、炭水化物10～80重量%及び脂質0～15重量%であることを特徴とする肝疾患患者用栄養補給組成物、

⑤ 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～25重量%及び芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量%のオリゴペプチド混合物を含有する栄養補給又は食品組成物、並びに

⑥ 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～25重量%、芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量%及びメチオニンが0.5～1.5重量%のオリゴペプチド混合物を含有する栄養補給又は食品組成物。

本発明のオリゴペプチド混合物は平均分子量が200～5000、好ましくは200～3000が適当である。

平均分子量が200未満ではアミノ酸味が発生し、浸透圧が高くなる。平均分子量が200～5000のオリゴペプチド混合物は、蛋白やアミノ酸に比べ消化・吸収が速く、アミノ酸に比べ風味が良いのが特徴である。

- 5        本発明のオリゴペプチド混合物はBCAA／AAAのモル比が7以上、好ましくは10以上であり、実用上は通常45以下である。通常、肝疾患患者用製剤としてはBCAA／AAAのモル比は5以上が必須であり、この値が高いほど好ましいので、市販肝疾患患者用製剤のBCAA／AAAのモル比は20以上が通常である。また、通常筋肉運動の機能を向上させる効果としては、BCAA／AAAのモル比が高いほど良好である。単に動植物性蛋白を酵素分解しただけのオリゴペプチドではBCAA／AAAのモル比は7未満であるが、本発明のオリゴペプチド混合物は、蛋白の加水分解物を吸着剤処理することにより、BCAA／AAAのモル比が7以上と高いものである。
- 10
- 15

- 本発明のオリゴペプチド混合物は、全アミノ酸組成中BCAAが15～25重量%、好ましくは17～25重量%が適当である。肝疾患患者は血中のBCAAが低下するのでBCAAを補給すると効果がある。また、スポーツ時や体力消耗時には、BCAAが低下するので、B
- 20

C A Aを補給すると効果がある。本発明のオリゴペプチドはB C A Aを補給する効果を有する。

本発明のオリゴペプチド混合物は、全アミノ酸組成中A A Aが0. 1～2. 5重量%、好ましくは0. 1～2. 0重量%が適当である。肝疾患患者は血中のB C A Aが低下しA A Aが上昇するのでA A Aの供与を減らす必要がある。また、スポーツ時や体力消耗時には、血中のB C A Aが低下し、A A Aが上昇するので、A A Aの供与を減らす必要がある。本発明のオリゴペプチド混合物はA A A含量が2. 5重量%以下と低いものである。

本発明のオリゴペプチド混合物は、全アミノ酸組成中メチオニン含量が0. 5～1. 5重量%、好ましくは0. 5～1. 2重量%が適当である。肝疾患患者は血中のメチオニン含量が上昇するのでメチオニンの供与を減らす必要がある。本発明のオリゴペプチド混合物はメチオニン含量が1. 5重量%以下と低いものである。

本発明のオリゴペプチド混合物は、遊離アミノ酸が3 5重量%以下、好ましくは3 0重量%以下、より好ましくは1 5重量%以下である。遊離アミノ酸は少ないほど好ましいが、本発明のオリゴペプチド混合物を得る工程で、①苦味を極めて減少させる為のエンドプロテアーゼとエキソプロテアーゼの併用による酵素分解したり、

② A A A を吸着・除去する為の吸着剤処理するので、  
35重量%以下の遊離アミノ酸が生ずるものである。

又、本発明のオリゴペプチド混合物は、蛋白を中性  
(pHが6～8)域のみで酵素分解して得るので、ほぼ  
5 中性を示し、別段pH調整しなくてもそのまま肝疾患用  
食事や製剤に蛋白源として用いることができる。

本発明のオリゴペプチド混合物は、従来知られる蛋白  
加水分解物が苦いのに比べ、殆ど苦みがなく寧ろ旨みの  
ある風味の良好なものである。その理由は後述するよう  
10 に、本発明のオリゴペプチド混合物が、蛋白にエンドプ  
ロテアーゼとエキソプロテアーゼを同時に作用させて得  
られることと吸着剤処理によりA A A成分だけでなく臭  
い成分や味成分及び色成分等も吸着・除去されるからで  
ある。

15 従って、市販の蛋白加水分解物は苦味が強く、栄養剤  
として用いる場合でも経口投与は困難であるものを、本  
発明のオリゴペプチド混合物は経口投与が容易である効  
果を有する。

又、蛋白を単に加水分解したものに比べ色調も白いも  
20 のである。

以上のような本発明のオリゴペプチド混合物は、動植  
物蛋白質を水系下にエンドプロテアーゼ及びエキソプロ

テアーゼを用い中性域で酵素分解し、吸着剤で処理し、必要により濃縮し、乾燥して得ることができる。

原料として用いる動植物性蛋白としては、動物性蛋白質として、例えばカゼイン、卵白、アルブミン、コラーゲン、ゼラチン等を例示でき、植物性蛋白質としては、大豆蛋白、小麦蛋白、大麦蛋白、小豆蛋白、ライ麦蛋白、とうもろこし蛋白、とうもろこし蛋白質を構成するプロラミン系蛋白質のツェイン (Zein) 等の穀類蛋白、コンブ等の海藻蛋白等が例示できる。これらの動植物蛋白のうちで、メチオニン含量の低い植物性蛋白のほうが、酵素分解及び吸着工程によりメチオニン含量をより低くすることができるので適当である。動物性蛋白の中にもメチオニン含量の低いものもあるが、植物性蛋白は動物性蛋白に比べメチオニン含量が低く、BCAA含量が高く、特に大豆蛋白はメチオニン含量が低いだけでなくBCAA含量が高く、工業的にも安定して入手が容易であるので、本発明のオリゴペプチド混合物源として好適である。

本発明の製造工程により得られるオリゴペプチド混合物の全アミノ酸組成中のメチオニン含量が0.5～1.5重量%（好ましくは0.5～1.2重量%）となるような蛋白原料が適当である。

蛋白を加水分解する酵素としてはエンドプロテアーゼ及びエキソプロテアーゼを用いる。エンドプロテアーゼだけではA A A又はA A Aに富むオリゴペプチドを遊離させることが困難であり、エキソプロテアーゼだけでは  
5 蛋白の分子量を小さくすることができず、目的のオリゴペプチド混合物を得ることができない。

本発明においてエンドプロテアーゼ及びエキソプロテアーゼを同時に作用させること及び後述の吸着剤処理をすることの組み合わせにより苦味のほとんどないオリゴ  
10 ペプチド混合物を得ることができる。通常、市販の蛋白酵素分解物は苦い為経口投与が困難であり、主に経管投与されているが、本発明のオリゴペプチド混合物は苦味が殆どないので、経管用のみならず肝疾患用等の経口剤の蛋白源として用いることができる。

15 本発明においてはエンドプロテアーゼ及びエキソプロテアーゼの起源が同じものでも異なるものでも組み合わせ用いることができるが、好ましくは同じ起源のほう  
20 が適当である。例えば、エキソプロテアーゼ活性及びエンドプロテアーゼ活性を同時に有する酵素は動物起源や植物起源より微生物起源のものに多く、例えば、かび  
(*Aspergillus*属、*Mucor*属等) 由来、バクテリア  
(*Pseudomonas*属等) 由来、放線菌(*Streptomyces* 属

等) 由来、酵母 (Saccharomyces 属等) 由来のものが適当である。

又、本発明では、エンドプロテアーゼやエキソプロテアーゼの至適 pH にかかわらず、即ち至適 pH が酸性やアルカリ性であっても中性域 (通常 pH が 6 ~ 8) のみで酵素分解することが重要である。このことによって、得られるオリゴペプチドの風味が良好となり、かつ、逆浸透膜、イオン交換膜等といったコストアップの要因となる脱塩のための格別の処理が不要となり、或いはより安価なイオン交換樹脂の使用で脱塩が可能になるなど、経済的効果が大きい。

酵素分解の程度は酵素分解された後のオリゴペプチド混合物溶液の平均分子量が 200 ~ 5000 (好ましくは 200 ~ 3000)、遊離アミノ酸が 35 重量%以下 (好ましくは 15 重量%以下) となるように、作用温度、作用時間、基質/酵素比を調整すればよい。

本発明に用いる吸着剤は A A A を特異的に吸着するもの、好ましくはメチオニンも併せて吸着するものが適当である。例えば、活性炭、イオン交換樹脂、疎水性吸着樹脂等が利用できる。吸着剤は A A A を吸着するに十分な量用いることができる。例えば、市販活性炭は酵素分解後の粗蛋白量の約 20 重量%以上、好ましくは 50 重

量%以上、200重量%以下が適当である。吸着剤の量が少ないとAAAを十分吸着できず、多すぎると他のアミノ酸やオリゴペプチドを多く吸着して目的のオリゴペプチド混合物の収率が下がる。

- 5 吸着剤を遠心分離や濾過等の手段を用いて除いて得られるオリゴペプチド混合物溶液は中和する必要がなく、そのまま濃縮或いは乾燥でき、灰分も通常15重量%以下にすることができる。

- 10 以上により本発明の肝疾患患者用蛋白源等として有用なオリゴペプチド混合物を得ることができる。

また、これらの吸着剤のみでは、AAA、特にチロシンの除去が不十分であるため、チロシンの溶解度の低い特性を利用し、等電点沈殿法等によりチロシンを分離除去することでさらにAAAを低下させることができる。

- 15 本発明で用いられるオリゴペプチド混合物は、上記のような工程を経て得られるが、必要に応じて、最終の工程の処理液を脱塩、滅菌、濃縮又は乾燥することができる。また、上記のいずれかの工程に前後して、アミダーゼ、デアミナーゼ等の酵素による苦み軽減処理を行うこと等も任意である。
- 20

本発明のオリゴペプチド混合物は、肝疾患患者用の経口剤に用いたり、市販肝疾患患者用製剤（例えば特開昭



57-11910号等)に変わり得る蛋白源として用いることができる。

本発明の肝疾患患者用栄養補給組成物(以下「肝疾患用組成物」という)は、上記オリゴペプチド混合物を含む  
5 有するものであり、該オリゴペプチド混合物からなる蛋白源を用いる以外は、公知のアミノ酸製剤と同様に、必要に応じて各種の蛋白源としての窒素化合物、炭水化物、脂質、ビタミン類、ミネラル類、その他の添加物等を添加混合するか、又は之等と併用投与してもよい。このよ  
10 うに混合又は併用投与することによって、肝疾患患者の栄養バランスを保つことができる。

上記蛋白源としての窒素化合物は、公知の各種の蛋白質原料、アミノ酸等のいずれでもよい。該蛋白質原料としては、例えばカゼイン及びカゼインナトリウム、カゼ  
15 インカルシウム等の塩類並びに之等カゼイン類の酵素分解物、大豆蛋白、小麦蛋白酵素分解物等を例示できる。窒素化合物は、上記オリゴペプチド混合物に対して、約5重量倍までの範囲で用いることができる。

上記炭水化物は、公知の各種のもののいずれでもよく、  
20 例えば、グルコース、マルトース、蔗糖、イソマルトース、マルトテトラオース、マルトトリオース、マルトペンタオース、マルトヘキサオース、乳糖、グリコーゲン、

デキストリン、デンプン等の単糖類、オリゴ糖類、食物繊維、多糖類等を例示できる。上記炭水化物は、通常蛋白源総重量の約10重量倍までの範囲で併用できる。

また、脂質としては、従来公知の各種のもの、例えば  
5 米油、綿実油、コーン油、大豆油、ヒマワリ油、カカオ  
油脂、ゴマ油、サフラワー油、落花生油、バター、ラード、ヤシ油、ナッツ油、パーム油、菜種油、中鎖脂肪酸  
(MCT)等の動植物油のいずれでもよく、特に植物性  
油が好ましい。脂質は、通常蛋白源総重量の約2重量倍  
10 までの範囲で併用できる。

ビタミン類としては、ビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>、  
ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、  
ビタミンD、ビタミンE、ナイアシン、葉酸、パント  
15 テン酸等を例示でき、ミネラル類としてはカルシウム、鉄、  
カリウム、ナトリウム、マグネシウム、リン、クロール  
等の塩類等を例示できる。ビタミン類は、蛋白源総重量  
の約0.01重量倍まで、ミネラル類は、約0.05重  
量倍までの範囲で併用されるのが好適である。その他の  
20 添加剤としては、合成香料及び天然香料等の香料、天然  
甘味剤(ソーマチン、ステビア等)及び合成甘味剤(サ  
ッカリン、アスパルテム等)等の甘味料、着色料、乳  
化剤、安定剤、防腐剤等をそれぞれ例示でき、之等はそ

れぞれ1種単独でも2種以上組み合わせても利用できる。

本発明の肝疾患用組成物は、上記オリゴペプチド混合物を乾燥重量基準で約5重量%以上含有することが適当である。

- 5       また、本発明のオリゴペプチド混合物を下記の所定量含有し、かつ蛋白源としての全窒素化合物、炭水化物及び脂質の3者の含有量を下記の所定量となるように調整した組成物は、栄養バランスのよい肝疾患用組成物として有用である。該肝疾患用組成物における各成分の含有
- 10       量については次の通りである。

- 即ち、上記オリゴペプチド混合物の配合量は、肝疾患用組成物の乾燥重量基準で5～70重量%、好ましくは5～20重量%とするのがよい。また、蛋白源としての全窒素化合物、炭水化物及び脂質の配合割合は、肝疾患
- 15       用組成物の乾燥重量基準で、窒素化合物10～90重量%、炭水化物10～80重量%及び脂質0～15重量%とすればよく、好ましくは窒素化合物15～40重量%、炭水化物50～70重量%、及び脂質3～10重量%とすればよい。上記した窒素化合物、炭水化物及び脂質の
- 20       配合量を特定量とした肝疾患用組成物中の窒素化合物、炭水化物及び脂質の各成分量は、上記オリゴペプチド混合物中に含まれる成分及びその他に添加する成分の合計

量である。

肝疾患用組成物中の窒素化合物、炭水化物及び脂質を上記した特定の配合割合とすることによって、血液中のアミノ酸バランスの是正とともに栄養状態を改善することが  
5 できる。

上記した窒素化合物、炭水化物及び脂質を特定量含有する肝疾患用組成物を構成する蛋白源としての窒素化合物は、上記した特定のオリゴペプチド混合物を所定量含む限り、他は公知の各種の蛋白質原料、アミノ酸等のい  
10 ずれでもよい。該蛋白質原料としては、例えば前記したものをを用いることができる。また、アミノ酸としては、バリン、ロイシン、イソロイシン等の分枝鎖アミノ酸が好ましい。これらの窒素化合物は、1種単独でも2種以上混合しても利用できる。

15 上記肝疾患用組成物を構成する炭水化物は、上記オリゴペプチド混合物に含まれるものの他、公知の各種のもの  
のいずれでもよく、例えば、前記した炭水化物を用いることができる。

また、上記肝疾患用組成物を構成する脂質としては、  
20 上記オリゴペプチド混合物に含まれるものの他、従来公知の各種のものでよく、前記した脂質をいずれもを用いることができる。

上記した特定配合の肝疾患用組成物は、上記3者を必須成分として含有する他に、必要に応じて通常の各種添加物を更に含有することができる。該添加物としては、前記したと同様の各種ビタミン類、ミネラル類、香料、  
5 甘味料、着色料、乳化剤、安定剤、防腐剤等をそれぞれ例示でき、之等はそれぞれ1種単独でも2種以上組み合わせても利用できる。

本発明の肝疾患用組成物では、各成分は、通常緊密に混合した粉末状態で防湿性袋、瓶、缶等内に密封して保存又は流通されるが、所望により液剤、ゼリー、顆粒剤、  
10 錠剤、カプセル剤等の形態に製剤化されてもよい。

かくして得られる本発明の肝疾患用組成物は、これを適用する（摂取）するに当っては、常法に従い通常水で適当濃度に希釈して溶液もしくはゼリー状の形態とされる。  
15 これはまた必要に応じて加熱殺菌または加圧加熱滅菌等の処理を施される。上記希釈の程度は任意に決定できるが通常経管又は経口栄養液の形態に調製する場合、得られる栄養液が本発明組成物を約100～500g／  
ℓ、好ましくは約150～250g／ℓ含有するものとするのが好適である。上記栄養液は経口投与もしくは胃、  
20 十二指腸又は小腸に直接経管投与され、またゼリー状製剤及びその他の製剤は経口投与される。

本発明肝疾患用組成物の投与（摂取）量は投与すべき患者の疾患状態や目的とする治療乃至栄養改善効果等に応じて適宜に決定でき、一般には、1日一人当り、肝疾患用組成物中のオリゴペプチド混合物として10～60  
5 g程度とするのが望ましい。また、上記した窒素化合物、炭水化物及び脂質を特定量配合した肝疾患用組成物については、該組成物の乾燥重量で、一日一人当り30～150 g程度とするのが望ましい。

本発明肝疾患用組成物は患者の嗜好を考慮して、通常  
10 の食事と併用することもできる。

また、本発明によれば、植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分子量200～5000、好ましくは200～3000、遊離アミノ酸が35重量%以下、好ましくは30重量%以下、BCAA／AAAモル比が7  
15 以上、好ましくは10以上、全アミノ酸組成中、BCAAが15～20重量%、好ましくは17～25重量%、及びAAAが0.1～2.5重量%、好ましくは0.1～2.0重量%のオリゴペプチド混合物を含有する組成物を、運動時、体力消耗時等の栄養補給又は食品組成物  
20 （以下「栄養剤」という）として用いることができる。

上記栄養剤中に含まれるオリゴペプチド混合物は、例えば前記した本発明のオリゴペプチド混合物の製法に従

って得ることができる。

本発明の栄養剤に配合するオリゴペプチド混合物では、メチオニンが含まれる場合には、悪臭があるので低濃度とすることが好適であり、好ましくは、全アミノ酸組成  
5 中メチオニン含量が0.5～1.5重量%、より好ましくは0.5～1.2重量%が適当である。

本発明の栄養剤は、上記した組成のオリゴペプチド混合物を必須成分として含有すればよく、その使用態様は、従来の栄養補給又は食品組成物と同様の各種の態様をと  
10 ることができる。例えば、飲料、顆粒剤、散剤、発泡剤等として用いることができる。

次に、本発明の栄養剤を飲料、顆粒剤、散剤、錠剤及び発泡剤とする場合の好ましい態様について説明する。

本発明の飲料は、上記オリゴペプチド混合物を水に溶解させることによって得られる。この場合、オリゴペプチド混合物の溶解量は、0.5g/l以上とすることが好ましい。オリゴペプチド混合物の含量が上記よりも少ないと本発明の効果を十分に得ることができない。また、  
15 オリゴペプチド混合物の他に、砂糖、果糖、ブドウ糖などの甘味剤や、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、  
20 乳酸、フマル酸、リンゴ酸などの酸味剤や、ビタミンA、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C、D<sub>3</sub>、E、K<sub>3</sub>、D-ビ

オチン、葉酸、パントテン酸カルシウム、パラアミノ安息香酸、ニコチン酸などのビタミン類や、リン酸カルシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、乳酸カルシウム、クエン酸鉄、硫酸マグネシウム、炭酸亜鉛、硫酸マンガン、硫酸銅、ヨウ化カリウムなどのミネラル類や、炭酸や、エタノール、プロパノールなどのアルコールや、香料などから選ばれた1種又は2種以上を溶解させてもよい。

また、本発明の顆粒剤は、上記オリゴペプチド混合物に必要に応じて他の成分を混合し、例えば遠心流動型コーティング造粒法、流動層コーティング造粒法、コーティングパンを用いたスプレーコーティング造粒法等により適宜粒径に造粒し、必要に応じて乾燥することによって得られる。更に、本発明の散剤は、上記オリゴペプチド混合物を粉末状に調製し、必要に応じて他の成分を混合し、適量ずつ分包することによって得られる。更にまた、本発明の錠剤は、上記オリゴペプチド混合物に必要に応じて他の成分を混合し、例えば直接粉末圧縮法、乾式又は湿式顆粒圧縮法等により成形することによって得られる。

上記において、他の成分としては、例えば乳糖、砂糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、



カオリン、結晶セルロース、ケイ酸塩等の賦形剤や、水、エタノール、プロパノール、塩化メチレン、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロースNa、セラック、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等の結合剤や、乾燥デンプン、カンテン末、カルボキシメチルセルロースカルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン等の崩壊剤や、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤や、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール、コロイド状ケイ酸塩等の潤沢剤や、グリセリン脂肪酸エステル、ジオクチルフタレート、ジブチルフタレート、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤や、更に前述したような甘味剤、酸味剤、ビタミン類、ミネラル類、香料の中から選ばれた一種又は二種以上が自由に用いられる。

20 本発明の発泡剤は、前記オリゴペプチド混合物と、炭酸水素ナトリウム及び／又は炭酸ナトリウムと、中和剤とを必須成分とし、これらに必要なに応じて他の成分を混

合して、顆粒剤、散剤又は錠剤の形態とすることによって得られる。ここで、中和剤とは、上記炭酸水素ナトリウム及び／又は炭酸ナトリウムを中和させて炭酸ガスを発生させ得る酸性化合物をいい、具体的にはL-酒石酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、フマル酸、アスコルビン酸等の有機酸が好ましく使用される。発泡剤中の配合割合は、炭酸水素ナトリウム及び／又は炭酸ナトリウムが5～40重量%、中和剤が5～40重量%とされることが好ましい。また、他の成分として、前述したような賦形剤、結合剤、崩壊剤、吸収促進剤、潤沢剤、可塑剤、甘味剤、酸味剤、ビタミン類、ミネラル類、香料などから選ばれた一種又は二種以上を自由に添加できる。この発泡剤は、例えば水に浸漬すると発泡して速やかに溶解するので、この溶液を飲料として飲むことができる。

なお、本発明の栄養補給又は食品組成物において、オリゴペプチド混合物の配合量は、10重量%以上とされることが好ましく、これより配合量が少ないと、本発明の効果を得るために多量の摂取が必要となる。

以上説明したように本発明により肝疾患患者用等に適した風味の良い蛋白源としてのオリゴペプチド混合物が可能になった。該オリゴペプチド混合物は、肝疾患患者用製剤の蛋白源、肝疾患患者用食餌の蛋白源等として経

口、経管用に広く用いることができるものである。

また、本発明の肝疾患用組成物は、蛋白源として、主としてオリゴペプチドを含有するものであり、風味が良く、嫌な苦味がなく、消化管よりの吸収が急速かつ良好であり、浸透圧の高いことによる下痢の発生が回避される。そして、肝臓病患者の血漿中のアミノ酸パターン及びBCAA／AAAモル比（フィッシャー比）を有意に改善することができる。更に、蛋白源、炭水化物及び脂肪をバランスよく配合させることによって、栄養状態の改善を図ることができる。このため、急性肝炎、肝炎回復期、慢性肝炎あるいは肝硬変症の代償期及び非代償期の治療薬及び栄養製品として、殊に急性、慢性肝不全等の肝臓病患者の栄養補給乃至治療薬として好適なものである。

また、本発明の栄養剤は、蛋白質を酵素で加水分解して得られる分子量200～5000のオリゴペプチド混合物を含有するものであり、オリゴペプチドは、アミノ酸と同様に消化管よりの吸収が急速かつ良好であり、浸透圧が低いので比較的多量に摂取しても下痢等の原因にならず、従って激しい運動などに伴う体力低下時の栄養補給に適している。

また、該オリゴペプチド混合物は、アミノ酸組成にお

いてA A Aが全アミノ酸に対して2.5重量%以下とされており、しかもB C A Aを豊富に含有しているので、運動時の筋蛋白質の分解抑制、筋蛋白質の合成促進、筋肉運動の機能向上などの効果が期待できる。

5       更に、一般にペプチドは、アミノ酸に比べて苦味が少なく、本発明では、上記のようにA A Aを減少させたことにより苦味が更に低減されるので、臭いや味等が改善され、風味や嗜好性に優れた製品を提供することができる。

10       したがって、本発明の栄養剤は、運動時、疲労時、各種病気の療養時、栄養不良又は拒食症による栄養失調の治療時などにおける栄養補給剤として好適であり、それによって体力増強、疲労回復などの優れた効果が期待される。

15       以下、実施例を示し、図面を参照しつつ、本発明の特徴とするところをより一層明らかにする。

図面において、第1図は実施例1で得られたオリゴペプチド混合物の高速液体クロマトグラフィーによる分子量分布を示す図面、第2図は、試験例Iにおける血中ア  
20       ミノ酸濃度の時間的変化を表わすグラフ、第3図は、試験例Iにおける筋肉組織中遊離アミノ酸濃度の時間的変化を表わすグラフ、第4図は試験例IIにおけるB C A A

濃度の時間的変化を表わすグラフ、第5図は、試験例ⅡにおけるBCAA／AAA比の時間的変化を表わすグラフ、第6図は、試験例Ⅲにおける血漿中遊離アミノ酸濃度及び血中アンモニア濃度の測定結果を示すグラフである。

### 実施例

#### 実施例 1

分離大豆蛋白（不二製油㈱製「ニューフジプロール」）100重量部（以下、部）を水1567部に溶解し、エンドペプチダーゼとエキソペプチダーゼを含有する蛋白分解酵素（科研製薬㈱製「プロナーゼ」）2部加え、50℃で5時間酵素分解した後、80～85℃で15分加熱して酵素を失活させ、10℃以下に冷却後、活性炭（武田薬品工業㈱製）100部を加え、一晚攪拌して芳香族アミノ酸、芳香族アミノ酸に富むオリゴペプチドを吸着させ、遠心分離（5000R.P.M.×30分）して活性炭を荒取りし、精密ろ過膜（旭化成㈱製、0.1μ）を用いて活性炭を完全に除去し、殺菌（135℃で7秒）し、噴霧乾燥して粉末状肝疾患用オリゴペプチド混合物を得た。この10重量％濃度水溶液のpHは6.3であった。

活性炭吸着前のオリゴペプチド混合物（HSP）と活

性炭吸着後のそれ（L A P）の乾燥固形分当たりの粗蛋白、灰分、アミノ酸組成を第1表、第2表に示す。

第 1 表

5		H S P	L A P
	粗 蛋 白	8 3 . 5 重 量 %	8 1 . 0 重 量 %
	灰 分	6 . 3 重 量 %	1 0 . 5 重 量 %

表中、アミノ酸については、I U P A C、I U Bの規定  
10 定或いは当該分野における慣用記号に従うものとし、その例を次に挙げる。またアミノ酸などに関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

V a l : バリン、L e u : ロイシン、I l e : イソロ  
15 イシン、A l a : アラニン、G l u : グルタミン酸、  
T h r : トレオニン、H i s : ヒスチジン、S e r : セリン、G l y : グリシン、A s n : アスパラギン、  
A r g : アルギニン、A s p : アスパラギン酸、P r o :  
プロリン、T y r : チロシン、P h e : フェニルアラニ  
20 ン、C y s : シスチン、M e t : メチオニン、L y s :  
リジン、T r p : トリプトファン。

## 第 2 表

アミノ酸	H S P	L A P
T y r	3 . 1 重量 %	0 . 7 重量 %
P h e	5 . 4	1 . 3
T h r	3 . 8	4 . 4
C y s	1 . 2	1 . 1
M e t	1 . 3	0 . 9
V a l	4 . 7	5 . 3
I l e	4 . 8	4 . 9
L e u	7 . 9	9 . 1
L y s	6 . 2	6 . 9
T r p	1 . 5	0
H i s	2 . 2	1 . 9
A s p	1 1 . 6	1 3 . 6
S e r	5 . 3	5 . 5
G l u	1 9 . 4	2 3 . 9
P r o	4 . 7	5 . 2
G l y	4 . 1	4 . 1
A l a	4 . 2	4 . 6
A r g	8 . 7	6 . 6

以上より、LAPの芳香族アミノ酸（AAA：フェニルアラニン、チロシン）、分枝鎖アミノ酸（BCAA：バリン、ロイシン、イソロイシン）、BCAA／AAAMオル比及び遊離アミノ酸（FAA）は第3表の通りであった。表中、AAA、BCAA及びメチオニンは、全アミノ酸組成中の量である。

第 3 表

	HSP	LAP
AAA	8.5重量%	2.0重量%
BCAA	17.5重量%	19.3重量%
BCAA／AAAMオル比	2.75	12.9
メチオニン	1.3重量%	0.9重量%
FAA	18 重量%	25 重量%

尚、LAPの高速液体クロマトグラフィーによる分子量分布は第1図の通りであった。この測定条件は、TSK gel G3000PW（17.8mmφ×30cm）カラムを用い、45%アセトニトリル含有0.1%トリフルオロ酢酸を溶離液として、流速0.3ml/minとした。検出はUV 220nmを用い、吸光度で示した。



又、得られたLAPは苦味は全く感じられず、若干旨みのする良好なものであった。

## 実施例 2

蛋白分解酵素を第4表に示すように、エンドプロテアーゼとエキソプロテアーゼを同時に含む *Aspergillus oryzae* 起源の「AOS (Type II)」(盛進製薬㈱製) 及び同起源の「プロテアーゼM」(天野製薬㈱製) を用いる他は実施例1と同様にしてオリゴペプチド混合物を得た。表中、AAA、BCAA及びメチオニンは、全アミノ酸組成中の量である。

第 4 表

酵 素 名	AOS (Type II)	プロテアーゼM
使 用 量	4 重量%	3 重量%
平 均 分 子 量	390	340
AAA	1.9 重量%	1.7 重量%
BCAA	18.5 重量%	19.5 重量%
BCAA/AAAモル比	13.0	15.3
メチオニン	1.1 重量%	0.9 重量%
FAA	22.3 重量%	24.0 重量%

## 比較例 1

蛋白分解酵素としてエンドプロテアーゼしか有しない  
*Bacillus Subtilis* 起源の「プロチン A C」（天野製  
 薬㈱製）を用い実施例 2 と同様にしてオリゴペプチド混  
 5 合物を得た。

結果を第 5 表に示す。A A A、B C A A 及びメチオニ  
 ンは全アミノ酸組成中の量である。

第 5 表

10

15

酵	素	名	プロチン A C
使	用	量	4 重量%
平	均	分 子 量	8 5 0
	A A A		3 . 5 重量%
	B C A A		1 7 . 9 重量%
	BCAA/AAAモル比		6 . 8 7
	メ チ オ ニ ン		1 . 1 重量%
	F A A		3 . 8 重量%

エンドプロテアーゼだけでは A A A の遊離が困難であ  
 20 ることが分かった。

## 実施例 3

使用する活性炭の量を第 6 表のように変化させる以外

は実施例1と同様にしてオリゴペプチド混合物を得た。  
結果を併せ示す。表中、AAAは、全アミノ酸組成における量である。

第 6 表

活性炭／大豆蛋白	AAA	BCAA/AAAモル比
10重量%	3.0	6.0
20	2.5	7.5
100	1.9	10.0
200	1.5	13.8

以上より活性炭は大豆蛋白量に対し20重量%以上が  
適当であった。

## 実施例4

- 15 分離大豆蛋白「ニューフジプロR」（前出） 100  
部を水900部に溶解し、これに「プロテアーゼ-M」  
（前出）4部を加え50℃で5時間酵素分解した後、8  
0～85℃で15分間加熱して酵素を失活させ、10℃  
以下に冷却後活性炭（武田薬品工業製）110部を加  
え1夜攪拌することによりAAA及びAAAに富むオリ  
20 ゴペプチドを吸着させ、活性炭を分別後、イオン交換樹脂（三菱化成製「ダイアイオンSK-116」と住友

化学饅製「K A 8 9 0」の等重量混合物)を加え1時間  
 攪拌後に該樹脂を汙別して脱塩した。この脱塩液(p H  
 5. 2)を精密汙過後、噴霧乾燥した。この乾燥品は、  
 5 わずかに酸味がある以外は、苦味、異味のない良好なも  
 ので、第7表の値を示した。表中、A A A、B C A A及  
 びメチオニン量は、全アミノ酸組成における量である。

第 7 表

	粗蛋白質	80.4重量%
10	F A A	24.8重量%
	灰分	3.6重量%
	A A A	0.9重量%
	B C A A	20.7重量%
	メチオニン	0.9重量%
15	B C A A / A A A	28.7 (モル比)

## 実施例5

ラクトアルブミン(「サンラクトN-2」(太陽化学  
 饅製)100部に水1667部に溶解する他は実施例1  
 と同様に処理してオリゴペプチド混合物を得た。結果を  
 20 第8表に示す。表中、A A A、B C A A及びメチオニン  
 は、全アミノ酸組成における量である。

35

## 第 8 表

	粗蛋白質	73.1重量%
	F A A	19.8重量%
	灰分	4.6重量%
5	A A A	0.9重量%
	B C A A	23.8重量%
	メチオニン	1.0重量%
	B C A A / A A A	33.0 (モル比)

## 実施例 6

- 10 上記実施例 1～5 で得たオリゴペプチド混合物を用いて、乾燥重量 100 g 当り下記第 9 表の組成 (g) となるように、各成分を混合して、本発明肝疾患患者用栄養補給組成物を調製した。

15

20

第 9 表

	1	2	3	4	5
	実施例 1 15	実施例 2 13.5	実施例 3 18.0	実施例 4 15.0	実施例 5 15.0
窒素	オリゴペプチド混合物				
	大豆ペプチド	13.5	9.0		
	カゼイン			20.0	15.0
	ゼラチン				
	トリプトファン	適量	適量		
	タウリン				
	バリン				
	ロイシン				
	イソロイシン				
炭水化物	米デキストリン	62.1	62.1	40	60
	食物繊維			10	
物成分	オリゴ糖			10	
	精製白糖				
脂質	米油	7.0	7.0	3.0	4.0
成分	中鎖脂肪酸				3.0
その他	ビタミン・ミネラル	適量	適量	適量	適量

第 9 表 (続 き)

	6					7					8					9					10				
	実施例 1					実施例 2					実施例 3					実施例 4					実施例 5				
窒素	オリゴペプチド混合物					18					15					12					20				
	大豆ペプチド										3					5									
	カゼイン					8					6					8					5				
	ゼラチン										4														
	トリプトファン																				5				
	タウリン					3					3					3					3				
化合物	バリニン															0.1					0.5				
	ロイシン															0.1					0.5				
	イソロイシン															0.1					0.5				
炭水化物成分	米デキストリン					45					50					45					50				
	食物繊維					5					5					5					5				
	オリゴ糖					5					5					5					3				
	精製白糖										5														
脂質成分	米油					3					4					6					3				
	中鎖脂肪酸					3					4					4					3				
その他	ビタミン・ミネラル					適量					適量					適量					適量				

## 実施例 7 ～ 9 （飲料）

第 10 表に示す配合成分を 1 ℓ の水に溶解して飲料を製造した。なお、オリゴペプチド混合物は、実施例 1 で得られたものを使用した。

- 5        こうして得られた実施例 7 ～ 9 の飲料について、それぞれ 10 名のパネラーに飲ませた結果、いずれの飲料においても飲みやすく美味であるという評価が得られ、また、飲んだ後に下痢等の不快な症状を起こすものもなかった。

10

15

20



第 10 表

配 合 成 分	実施例 7	実施例 8	実施例 9
オリゴペプチド混合物	25 g	50 g	100 g
精製白糖	70 g	"	"
米油	42 g	"	"
ビタミン A	11500 IU	"	"
ビタミン B <sub>1</sub>	9.2 mg	"	"
ビタミン B <sub>2</sub>	9.2 mg	"	"
ビタミン B <sub>6</sub>	9.2 mg	"	"
ビタミン B <sub>12</sub>	27.7 $\mu$ g	"	"
ビタミン C	3346.4 mg	"	"
ビタミン D	9923.6 IU	"	"
ビタミン E	69.3 IU	"	"
パントテン酸	46.2 mg	"	"
ナイアシン	92.4 mg	"	"
葉酸	1847.2 $\mu$ g	"	"
ビオチン	1385.4 $\mu$ g	"	"
ビタミン K	692.7 $\mu$ g	"	"
コリン	1154.5 mg	"	"
Ca	2309.0 mg	"	"
PO <sub>4</sub>	2309.0 mg	"	"
Mg	923.6 mg	"	"
Na	3232.6 mg	"	"
K	6003.4 mg	"	"
Cl	4618.0 mg	"	"
Fe	73.9 mg	"	"
Zn	36.9 mg	"	"
Cu	4.6 mg	"	"
Mn	92.4 mg	"	"
I	346.4 $\mu$ g	"	"
香料	適 量	"	"

## 実施例 10～13（飲料）

第 11 表に示す配合成分を 1ℓ の水に溶解して飲料を製造した。なお、オリゴペプチド混合物は、実施例 2 で得られたものを使用した。

5

第 11 表

10

配合成分 (g)	実 施 例			
	10	11	12	13
オリゴペプチド混合物	25	50	100	200
ステビア	3	3	3	3
アスコルビン酸	10	10	10	10

15      こうして得られた実施例 10～13 の飲料は、いずれも飲みやすく美味であった。

## 実施例 14（発泡錠剤）

20      第 12 表に示す配合成分を混合し、混合物を直接粉末圧縮法により製錠して、1錠当たり 10g の発泡錠剤を得た。なお、オリゴペプチド混合物としては、実施例 3 で得られたものを使用した。

第 12 表

配 合 成 分	配合量 (重量%)
オリゴペプチド混合物	50
L - アスコルビン酸	7
アスパルテーム	0.5
L - 酒石酸	10
炭酸水素ナトリウム	12
グラニュー糖	18
シアノコバラミン	微量
香料及び色素	微量

こうして得られた発泡錠剤1錠を180mlの水に浸漬したところ、錠剤は発泡して速やかに溶解し均一な溶液となった。この溶液は、飲みやすく美味であった。

#### 実施例15～21（発泡錠剤）

第13表に示す配合成分を混合し、混合物を直接粉末圧縮法により製錠して、発泡錠剤を得た。なお、オリゴペプチド混合物としては、実施例4で得られたものを使用した。

こうして得られた各発泡錠剤1錠を180mlの水に浸漬したところ、錠剤はいずれも発泡して速やかに溶解し

均一な溶液となった。得られた溶液は、いずれも飲みやすく美味であった。

#### 実施例 22～26（発泡散剤）

第14表に示す各成分の所定量を秤量混合し、更に必要に応じて甘味量0～5重量%及び香料0～1重量%となる量を混合し、混合物を同表に示す1包当たりの重量で分包して発泡散剤を得た。なお、オリゴペプチド混合物としては、実施例1で得られたものを使用した。

こうして得られた各発泡散剤1包を180mlの水に浸漬したところ、散剤はいずれも発泡して速やかに溶解し均一な溶液となった。得られた溶液は、いずれも飲みやすく美味であった。

第 13 表

配合成分 (部)	実 施 例						
	15	16	17	18	19	20	21
オリゴペプチド混合物	45	50	60	70	50	60	80
グラニュー糖	18	17	10	5	6	—	—
L-アスコルビン酸	6	3	5	—	10	—	—
L-酒石酸	11	11	10	10	12	15	9
アスパルテーム	0.6	0.8	1.0	1.2	1.0	3.0	2.0
炭酸水素ナトリウム	17	16	10	10	17	20	9
シアノコバラミン	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
香料及び色素	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
製剤重量 (g/1錠)	5.0	7.5	10.0	5.0	2.5	2.5	5.0

第 14 表

配合成分 (g)	実 施 例				
	22	23	24	25	26
オリゴペプチド混合物	5	8	4	6	5
L - 酒 石 酸	2	0.8	0.4	1	0.8
炭酸水素ナトリウム	3	1.2	0.6	2	2
製剤重量 (g/1包)	10	10	5	9	7.8

## 10 試験例 - I

オリゴペプチド混合物としては、分離大豆蛋白を原料として、実施例 1 と同様にして調製したものを用いた。アミノ酸組成及びその他の成分量は第 15 表に示す通りである。

15 6 週齢の SD 系雄ラット (38 匹: 体重  $213.0 \pm 9.2$  g; 平均  $\pm$  標準偏差) を 18 時間絶食させ後、被験物を経口投与した。被験物は蛋白質量で  $1.35$  g/kg とし、10 ml のイオン交換水に溶かしてカテーテルを用いて投与した。投与前、投与後 30 分、60 分、  
 20 120 分、180 分、240 分、および 360 分にエーテル麻酔下で下大動脈より採血を行った。血液は直ちに遠心分離を行い血漿を  $-80^{\circ}\text{C}$  で保存した。また投与前、

投与後30分、60分、120分、および180分に右後肢腓腹筋を摘出し、液体窒素で冷却したクランプで凍結後、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。

アミノ酸分析用試料は、血漿 $200\mu\text{l}$ に6%スルホ  
5 サリチル酸を等量混合して $3000\text{rpm}$ 10分遠心後、  
上清を1昼夜凍結させたものを解凍し、再び遠心に向け、  
その上清を用いた。発色試薬は、和光純薬工業㈱製ニン  
ヒドリン試薬L-8500セットを使用した。溶離試薬  
は、三菱化成工業㈱製 MCI BUFFER L-8  
10 500-PFキットを使用した。アミノ酸分析器は、日  
立製作所製L-8500型高速アミノ酸分析計を用い、  
 $4.6\text{mm I.D.} \times 60\text{mm}$ のカラムに日立カスタムイオン  
交換樹脂(#2622SC)を詰めて用いた。

血中アミノ酸についての結果を第2図、筋肉組織中遊  
15 離アミノ酸についての結果を第3図に示す。

第2図及び第3図から、本発明のオリゴペプチド混合  
物によるアミノ酸パターン、BCAA/AAA比等の改  
善効果が認められる。また本発明の飲料、顆粒剤、散剤、  
錠剤及び発泡剤は、運動時の体力消耗時に生じるBCA  
20 A/AAA比の低下を是正する製剤として有用であるこ  
とがわかる。

第 15 表

( g / 素 材 1 0 0 g )			
	A s p		9 . 3
	T h r		7 . 6
	S e r		5 . 5
	G l u	1 9 .	9
	G l y	1 .	4
	A l a	4 .	5
	V a l	3 .	7
	C y s	2 .	5
	M e t	0 .	6
	I l e	4 .	5
	L e u	3 .	7
	T y r	0 .	2
	P h e	0 .	2
	T r p	0 .	0
	L y s	1 0 .	0
	H i s	1 .	2
	A r g	1 .	9
	P r o	7 .	9
B	C	A A (g/素材100g)	1 2 . 0
	E	/ N 比	0 . 5 4
	タンパク質	(%)	7 5 . 9
	灰	分 (%)	—
	糖	質 (%)	—
	脂	質 (%)	—



## 試験例 II

6週令SD系雄性ラットに門脈下大静脈吻合手術（PC  
CS手術）を行なった慢性肝不全モデルラット（A群、  
25匹）及び擬手術を行なった6週令SD系雄性ラット  
5（B群、25匹）を2週間飼育した。

これらのラットについて、以下の方法でオリゴペプチ  
ド混合物の単回投与による血漿遊離アミノ酸濃度及び脳  
内遊離アミノ酸濃度の推移を検討した。投与したオリゴ  
ペプチド混合物は、下記第16表に示す通りである。

10 各群のラットを飼育後、A、B群各5匹を屠殺し、オ  
リゴペプチド混合物を残りの各群に各1.35 g/kg単  
回投与した。投与後15分、30分、60分、120分  
後に各群5匹づつを屠殺し、血漿遊離アミノ酸濃度、全  
脳内遊離アミノ酸濃度を試験例Iと同様にして測定した。  
15 結果を第4図及び第5図に示す。

第4図及び第5図から判るように、A、B両群に本発  
明で用いるオリゴペプチド混合物を投与した場合に、慢  
性肝不全モデルラット群では、擬手術群に比べて、血漿  
中及び脳内でのBCAA/AAA比が若干低い値となっ  
20 たが、大きな差異は認められなかった。

従って、このオリゴペプチド混合物を含む本発明組成  
物は、肝不全患者に対する栄養補給組成物として有用で

あることがわかる。

第 16 表

( g / 素 材 1 0 0 g )		
A r g	4 .	7 8
L y s	8 .	5 8
H i s	1 .	4 8
P h e	0 .	5 1
T y r	0 .	3 4
L e u	8 .	9 1
I l e	4 .	7 8
M e t	0 .	6 7
V a l	6 .	3 0
A l a	5 .	1 9
G l y	3 .	7 0
P r o	4 .	7 0
G l u	2 1 .	8 6
S e r	6 .	1 1
T h r	4 .	8 2
A s p	1 3 .	9 3
T r p	0 .	0 3
C y s	0 .	7 9
B C A A (g/素材100g)	1 9 .	9 9
B A C C / A A A モル比	3 1 .	9 8
水 分 ( % )	5 .	8
粗 蛋 白 質 ( % )	7 3 .	2
(アミノ酸窒素) ( % )	5 .	9
灰 分 ( % )	1 0 .	1
そ の 他 ( % )	1 0 .	9

## 試験例Ⅲ

6週令SD系雄性ラットに0.05%フェノバルビタールナトリウム溶液を飲水として与えながら、50%四塩化炭素・オリーブ油溶液を週2回0.1ml/100g  
5 体重の割合で頸部皮下に12週間投与し、肝硬変ラットを作成した。

この肝硬変ラットを、本発明の肝疾患患者用栄養補給組成物によって、3週間飼育し、その後の血漿中遊離アミノ酸濃度及び血中アンモニア濃度を、蛋白源としてカゼインのみを含有する対照組成物で飼育した場合と比較  
10 検討した。使用したオリゴペプチド混合物を第17表に、本発明の肝疾患患者用栄養補給組成物及び対照組成物を第18表に示す。

血漿中遊離アミノ酸濃度は、試験例Iと同様の方法によって測定した。また、血中アンモニア濃度の測定には、  
15 和光純薬工業㈱製アンモニア-テストワコーを使用した。

本発明の肝疾患患者用栄養補給組成物または対照組成物によって、3週間飼育した後の肝硬変ラットの血漿中  
20 遊離アミノ酸濃度及び血中アンモニア濃度の測定結果を第6図に示す。

この結果から判るように、本発明組成物によって飼育

した肝硬変ラットにおいて血漿中A A A濃度は有意に低下改善され、B C A A / A A Aモル比は有意に上昇した。また、血中アンモニア濃度は対照組成物の場合に比べ、有意に低く保たれていた。

- 5       このことは、肝疾患患者に認められる血中アミノ酸パターンのインバランス及び血中アンモニア濃度の上昇をオリゴペプチド混合物を含有する本発明の肝疾患患者用栄養補給組成物が是正し、肝性脳症の治療、予防を図るとともに、患者の栄養状態の改善をもたらすものとして
- 10       有用であることを示すものである。

15

20

第 17 表

アミノ酸組成 (重量%)			
	A s p	1 4 . 3	
	T h r	5 . 0	
	S e r	6 . 3	
	G l u	2 3 . 7	
	G l y	3 . 8	
	A l a	5 . 1	
	V a l	6 . 1	
	C y s	1 . 1	
	M e t	0 . 7	
	I l e	4 . 8	
	L e u	8 . 6	
	T y r	0 . 3	
	P h e	0 . 5	
	L y s	8 . 2	
	H i s	1 . 2	
	A r g	5 . 3	
	P r o	4 . 9	
水	分 (%)	6 . 7	
粗 蛋 白	質 (%)	7 5 . 5	
灰	分 (%)	9 . 7	

第 18 表

	本発明組成物 対 照 組 成 物	
オリゴペプチド混合物	6.6%	——
カゼイン	5.6%	11.1%
コーンスターチ	64%	64%
ショ糖	10%	10%
コーン油	5%	5%
ビタミン	1%	1%
ミネラル	5%	5%
セルロース	2.8%	3.9%

## 請求の範囲

- ① 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分子  
量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以下、（分枝鎖アミノ酸／芳香族アミノ酸）モル比が7  
5 以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～  
25重量%、芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量%  
及びメチオニンが0.5～1.5重量%であることを  
特徴とするオリゴペプチド混合物。
- ② 平均分子量が200～3000、遊離アミノ酸が  
10 30重量%以下、（分枝鎖アミノ酸／芳香族アミノ酸）  
モル比が10以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ  
酸が17～25重量%、芳香族アミノ酸が0.1～  
2.0重量%及びメチオニンが0.5～1.2重量%  
である請求項1に記載のオリゴペプチド混合物。
- 15 ③ 動植物蛋白質を水系下にエンドプロテアーゼ及びエ  
キソプロテアーゼを用い中性域で酵素分解し、吸着剤  
で処理し、必要により濃縮し、乾燥することを特徴と  
する請求項1に記載のオリゴペプチド混合物の製造法。
- ④ 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分  
20 子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以  
下、（分枝鎖アミノ酸／芳香族アミノ酸）モル比が7  
以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～

25重量%、芳香族アミノ酸が0.1~2.5重量%及びメチオニンが0.5~1.5重量%のオリゴペプチド混合物を含有することを特徴とする肝疾患患者用栄養補給組成物。

- 5 ⑤ オリゴペプチド混合物が、平均分子量200~3000、遊離アミノ酸が30重量%以下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が10以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が17~25重量%、芳香族アミノ酸が0.1~2.0重量%及びメチオニンが0.5~1.2重量%である請求項4に記載の肝疾患患者用栄養補給組成物。
- 10 ⑥ 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分子量200~5000、遊離アミノ酸が35重量%以下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15~25重量%、芳香族アミノ酸が0.1~2.5重量%及びメチオニンが0.5~1.5重量%のオリゴペプチド混合物を、乾燥重量基準で5~70重量%含有する組成物であって、該組成物における蛋白源としての
- 15 全窒素化合物、炭水化物及び脂質の含有量が、乾燥重量基準で、窒素化合物10~90重量%、炭水化物10~80重量%及び脂質0~15重量%であること
- 20



を特徴とする肝疾患患者用栄養補給組成物。

- ⑦ オリゴペプチド混合物が、平均分子量200～  
3000、遊離アミノ酸が30重量%以下、(分枝鎖  
アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が10以上、全ア  
5 ミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が17～25重量%、  
芳香族アミノ酸が0.1～2.0重量%及びメチオニ  
ンが0.5～1.2重量%である請求項6に記載の肝  
疾患患者用栄養補給組成物。
- ⑧ オリゴペプチド混合物を、乾燥重量基準で5～20  
10 重量%含有する組成物であって、該組成物における蛋  
白源としての全窒素化合物、炭化水素及び脂質の含有  
量が、乾燥重量基準で、窒素化合物15～40重量%、  
炭水化物50～70重量%及び脂質3～10重量%で  
ある請求項6又は7に記載の肝疾患患者用栄養補給組  
15 成物。
- ⑨ 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分  
子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以  
下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7  
以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～  
20 25重量%及び芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量  
%のオリゴペプチド混合物を含有することを特徴とす  
る栄養補給又は食品組成物。

- ⑩ 動植物蛋白質を酵素で加水分解して得られる平均分子量200～5000、遊離アミノ酸が35重量%以下、(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)モル比が7以上、全アミノ酸組成中、分枝鎖アミノ酸が15～25重量%、芳香族アミノ酸が0.1～2.5重量%及びメチオニンが0.5～1.5重量%のオリゴペプチド混合物を含有することを特徴とする栄養補給又は食品組成物。
- 5
- ⑪ オリゴペプチド混合物を必須成分として水に溶解させた飲料である請求項9又は10に記載の栄養補給又は食品組成物。
- 10
- ⑫ オリゴペプチド混合物を必須成分として含む顆粒剤である請求項9又は10に記載の栄養補給又は食品組成物。
- 15
- ⑬ オリゴペプチド混合物を必須成分として含む散剤である請求項9又は10に記載の栄養補給又は食品組成物。
- 20
- ⑭ オリゴペプチド混合物を必須成分として含む錠剤である請求項9又は10に記載の栄養補給又は食品組成物。
- ⑮ オリゴペプチド混合物と、炭酸水素ナトリウム及び/又は炭酸ナトリウムと中和剤とを必須成分とし、こ

れらを混合して顆粒剤、散剤又は錠剤の形態とした発  
泡剤である請求項 9 又は 10 に記載の栄養補給又は食  
品組成物。

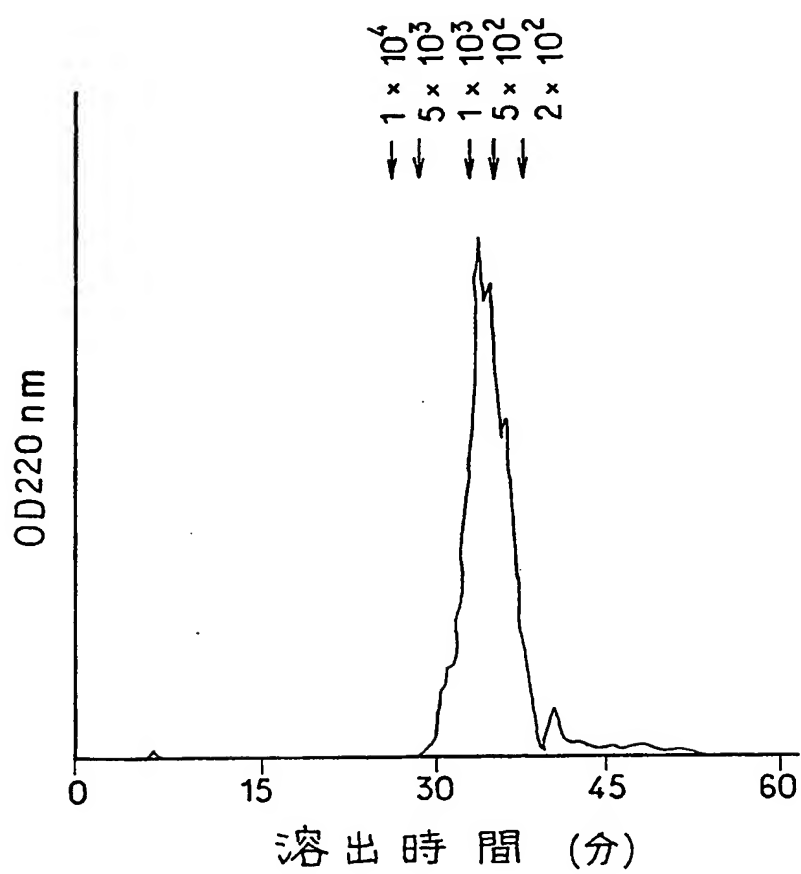
5

10

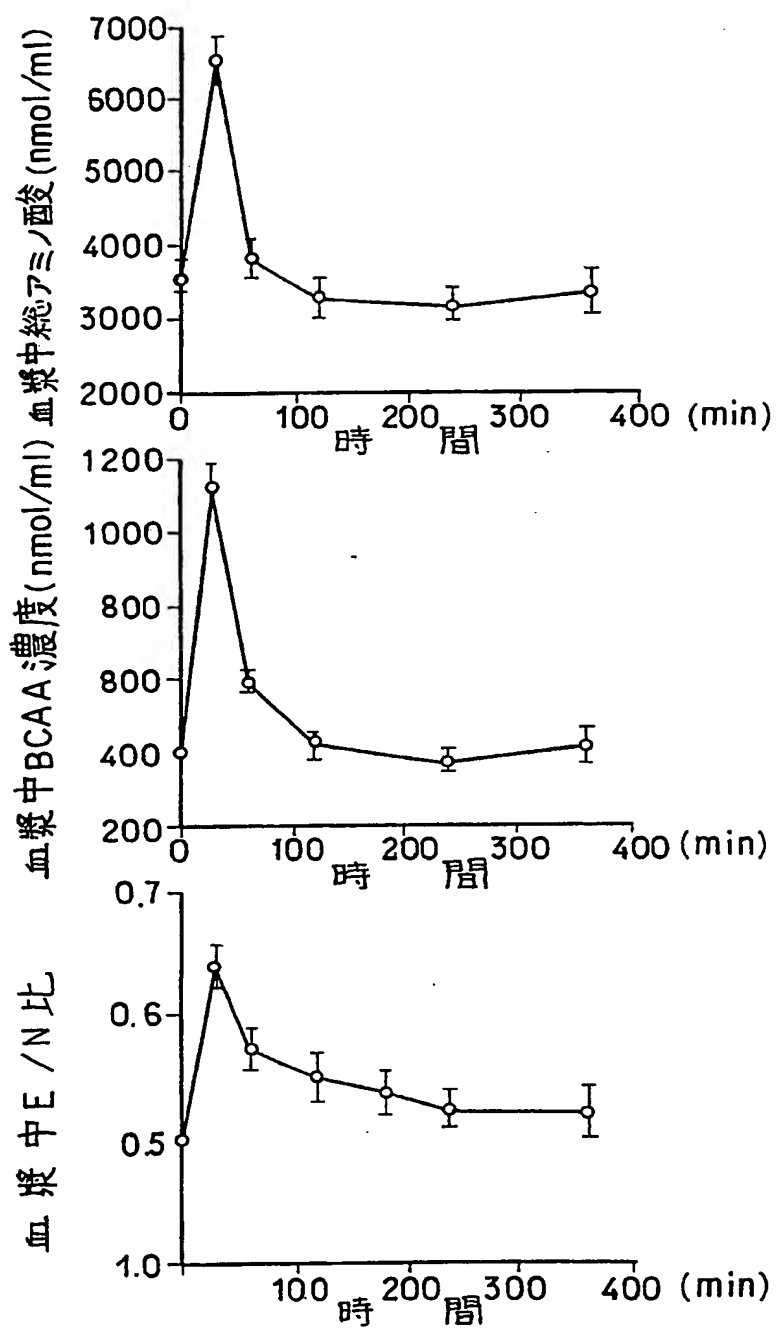
15

20

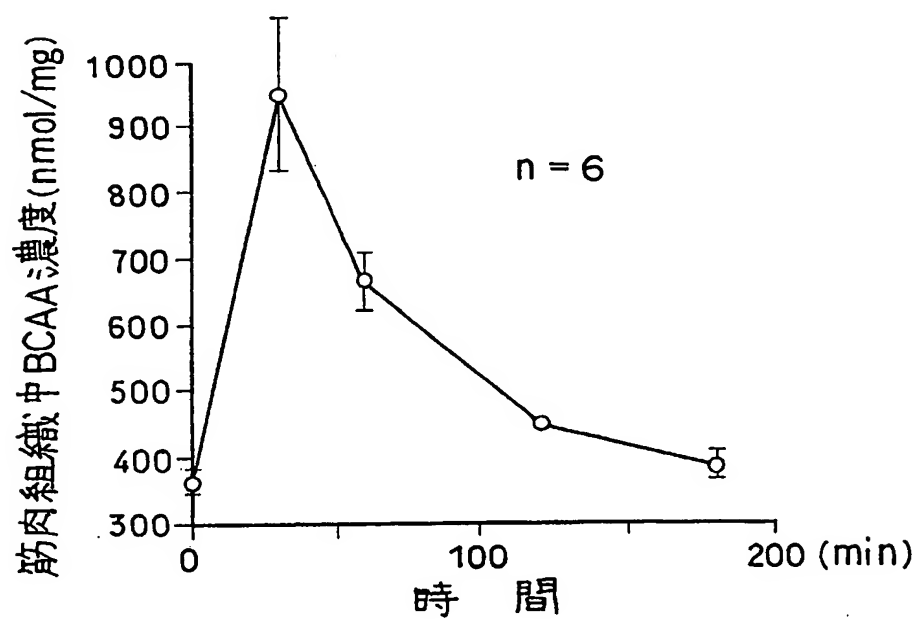
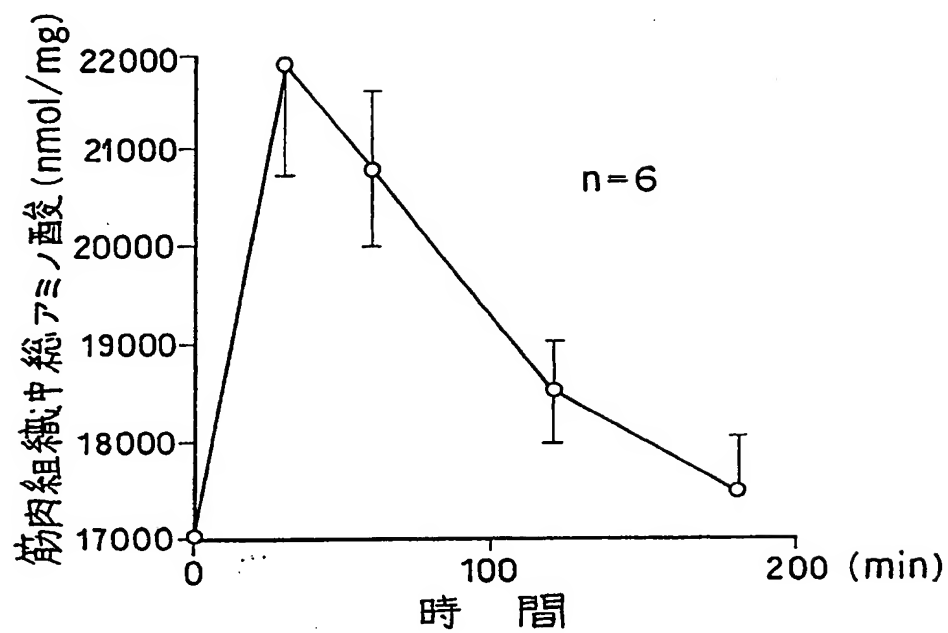
第 1 図



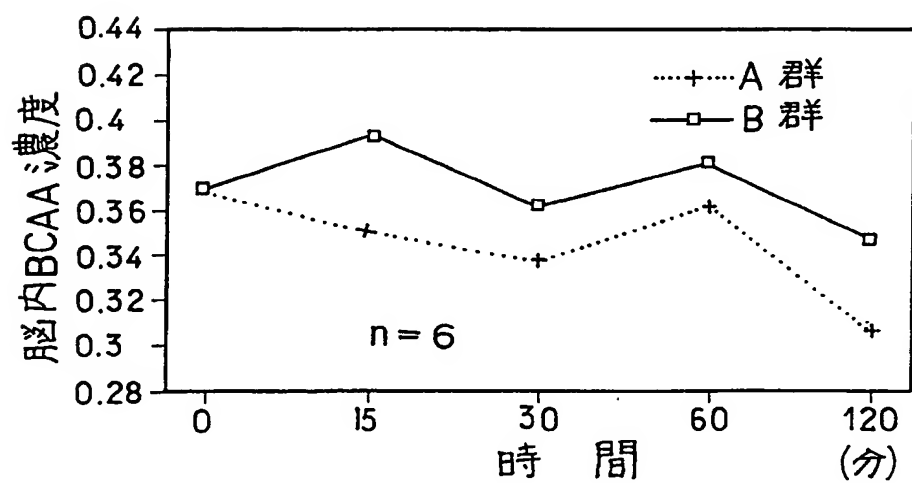
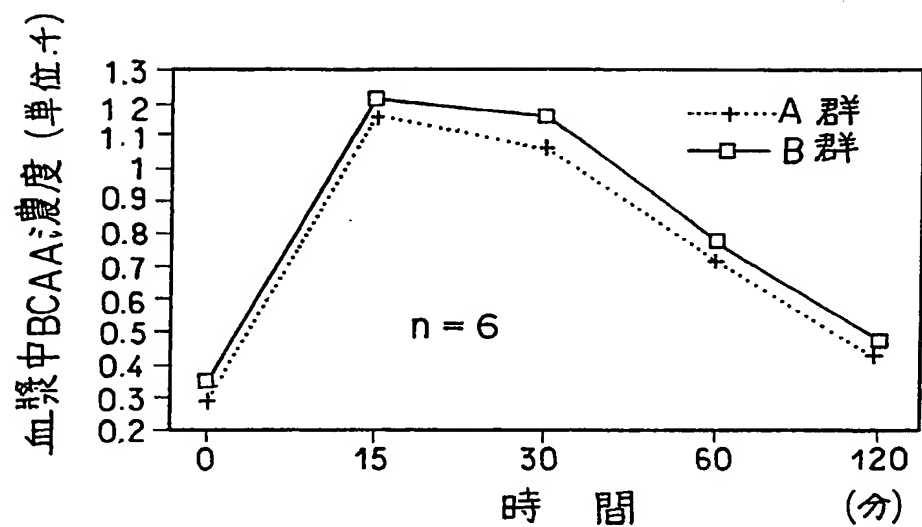
第 2 図



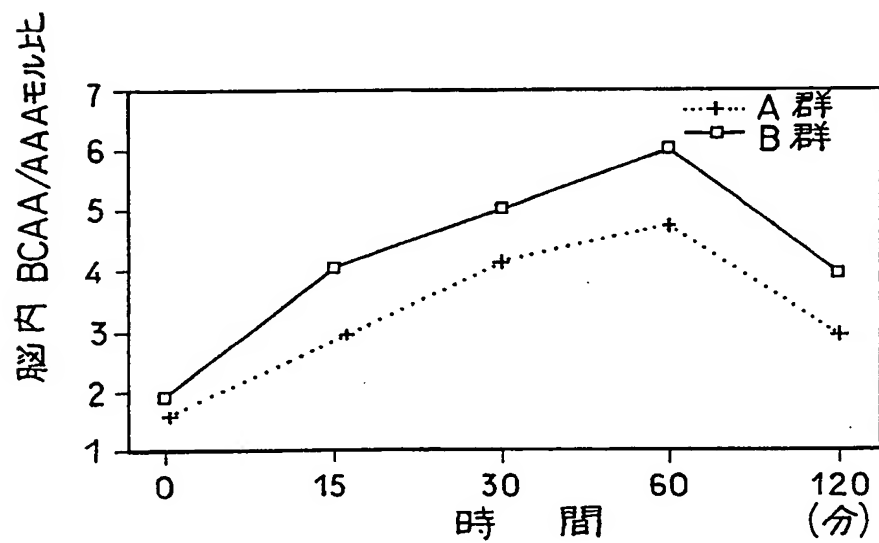
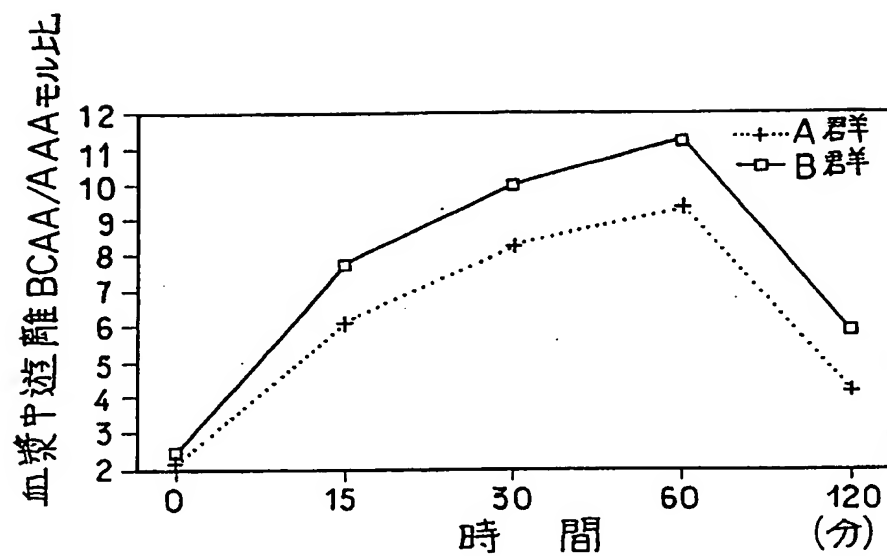
第 3 図



第 4 図

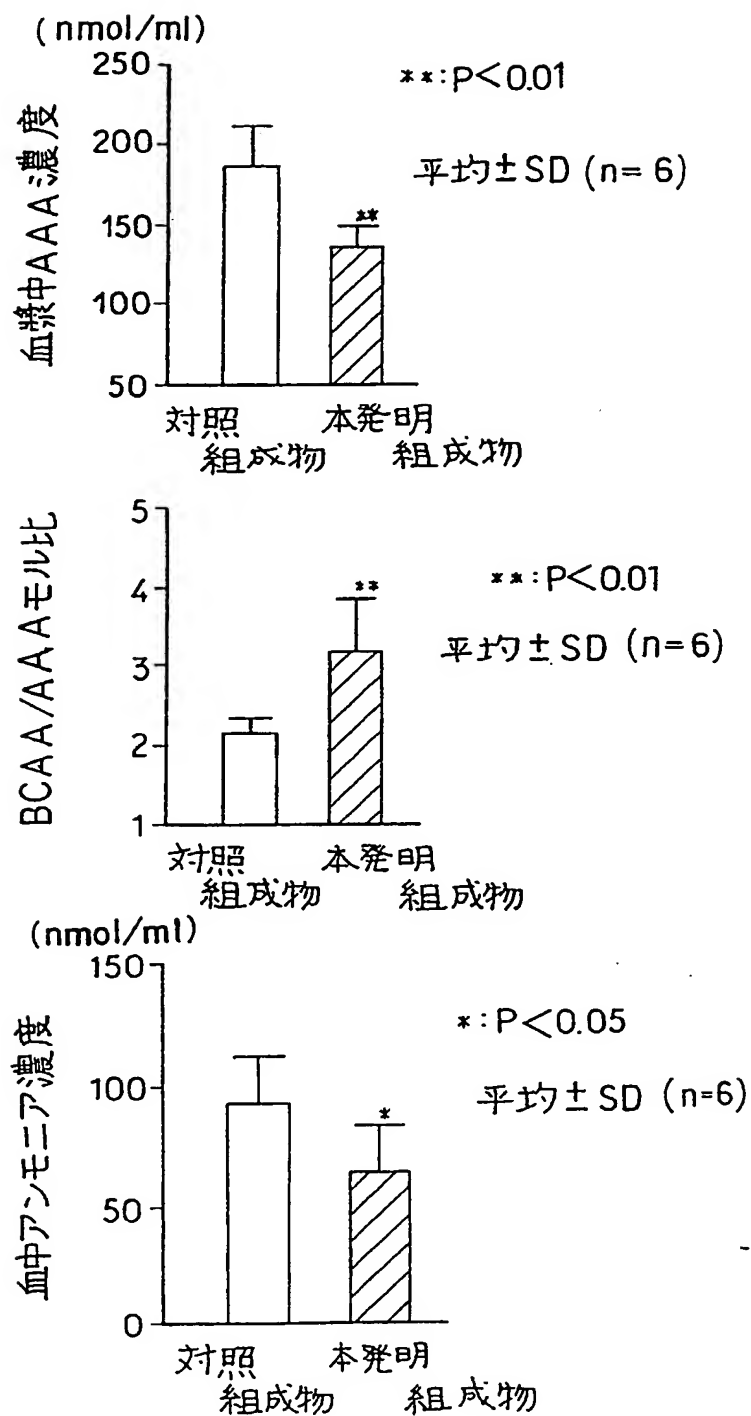


第 5 図





## 第 6 図



## PCT 規則 91.(f) に基づく訂正請求

## 明らかな誤りの訂正請求書

特許庁長官 吉 田 文 毅 殿

## 1. 国際出願の表示

PCT/JP90/00598

## 2. 出願人

氏名(名称) 大塚製薬株式会社  
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

宛名 〒101 日本国東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku,  
TOKYO 101, JAPAN

国籍 日本国 Japan

住所 日本国 Japan

## 3. 代理人

氏名 6521 弁理士 三 枝 英 二 SAEGUSA Ei-ji

宛名 〒541 日本国大阪府大阪市中央区平野町2-1-2 沢の鶴ビル  
Sawanotsuru Bldg. 2-1-2, Hiranomachi, Chuo-ku,  
Osaka-shi, OSAKA 541, JAPAN

## 4. 訂正の対象 願書第6ページVI、優先権の主張の欄

## 5. 補正の内容 別紙の通り、願書第6ページVI、先の出願として「日本国 Japan 28.02.90 平成2年特許願第50413号」を追加する。

6. 添付書類の目録  
願書第6ページ

日本国特許庁 05.07.90 5 ページ

VI. 優先権の主張 (該当する場合) 国名(先の出願が国内出願である場合にはその出願がされた国名を、先の出願が広域出願又は国際出願である場合にはその出願がその国についてされた国の国名の一つを記載する。)	下記の先の出願に基づく優先権を主張する。 先の出願の日 (日・月・年)	先の出願の番号	先の出願が広域出願又は国際出願である場合には、その出願がされた官庁名を記載する。
(i) 日本国 Japan	12.05.89	平成1年特許願第119960号	
(ii) 日本国 Japan	28.02.90	平成2年特許願第50415号	
(i) 日本国 Japan	28.02.90	平成2年特許願第50413号	

(国名又は官庁名の記載には2文字の国名コードを使用することができる。)

☐ 上記の先の出願のうち次の番号の出願書類の認証謄本

を作成し国際事務局へ送付することを特許庁長官に請求している。

VI. 先の調査 (該当する場合) 国際調査機関による調査 (国際、国際型又はその他) を既に請求しており、可能な限り当該調査の結果を国際調査の基礎とすることを請求する場合に記入する。関連する出願 (若しくはその翻訳) 又は関連する調査請求を表示することにより当該調査又は請求を特定する。

国際出願番号又はその他の出願の番号及び先の出願の国名 (又は広域官庁名) 国際/広域/国内 出願日

調査請求日

調査請求番号 (可能な場合)

VII. 出願人又は代理人の記名押印

三枝英二

掛樋悠路

小原健志

代理人にあつては1名が記名押印し、その代理人を選任する別紙の委任状であつて出願人により記名押印されたものが必要である。この場合に於て、包括委任状 (受理官庁に提出した) を利用するときはその謄本を添付する。

IX. 照合欄 (出願人が記入する。)

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

- |          |      |
|----------|------|
| 1. 願書    | 6 枚  |
| 2. 明細書   | 52 枚 |
| 3. 請求の範囲 | 5 枚  |
| 4. 要約書   | 1 枚  |
| 5. 図面    | 6 枚  |
| 合計       | 70 枚 |

要約書とともに公表する図として第

を提示する (図面がある場合)。

出願時におけるこの国際出願には、以下にチェックした書類等が添付されている。

- |  |
|--|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状 8通        |
| 2. <input type="checkbox"/> 包括委任状の謄本                           |
| 3. <input type="checkbox"/> 優先権書類 (VI欄参照)                      |
| 4. <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 |
| 5. <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込みを証明する書面    |
| 6. <input type="checkbox"/> 口座払出請求                             |
| 7. <input type="checkbox"/> その他 (具体的に記載する。)                    |

(受理官庁記入欄)

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

10.05.90

2. 国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面

であつてその後機関内に提出されたものの実際の受理の日 (訂正日)

3. 条約第11条に基づく必要な補充の所定の期間内の受理の日

4. 図面

☐ 受理された。☐ 不足図面がある。

(国際事務局記入欄)

記録原本の受理の日

25 MAY 1990 (25.05.90)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/00598

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">           Int. Cl<sup>5</sup>      A23L1/305, 1/48, C12P21/06         </div>														
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">IPC</td> <td style="padding: 10px;">A23L1/305, 1/48, C12P21/06, A61K37/18</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	A23L1/305, 1/48, C12P21/06, A61K37/18								
Classification System	Classification Symbols													
IPC	A23L1/305, 1/48, C12P21/06, A61K37/18													
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category <sup>9</sup></th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Y</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 61-68426 (Fuji Oil Co., Ltd.), 8 April 1986 (08. 04. 86), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">1 - 15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">A</td> <td style="padding: 10px;">JP, B2, 62-61039 (Institut National de la Recherche Agronomique), 18 December 1987 (18. 12. 87) &amp; EP, A1, 22019</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">1 - 15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">A</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 51-5364 (Massachusetts General Hospital), 19 October 1976 (19. 10. 76), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">1 - 15</td> </tr> </table>			Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	Y	JP, A, 61-68426 (Fuji Oil Co., Ltd.), 8 April 1986 (08. 04. 86), (Family: none)	1 - 15	A	JP, B2, 62-61039 (Institut National de la Recherche Agronomique), 18 December 1987 (18. 12. 87) & EP, A1, 22019	1 - 15	A	JP, A, 51-5364 (Massachusetts General Hospital), 19 October 1976 (19. 10. 76), (Family: none)	1 - 15
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>												
Y	JP, A, 61-68426 (Fuji Oil Co., Ltd.), 8 April 1986 (08. 04. 86), (Family: none)	1 - 15												
A	JP, B2, 62-61039 (Institut National de la Recherche Agronomique), 18 December 1987 (18. 12. 87) & EP, A1, 22019	1 - 15												
A	JP, A, 51-5364 (Massachusetts General Hospital), 19 October 1976 (19. 10. 76), (Family: none)	1 - 15												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p><sup>10</sup> * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">July 27, 1990 (27. 07. 90)</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">August 6, 1990 (06. 08. 90)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Japanese Patent Office</td> <td></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	July 27, 1990 (27. 07. 90)	August 6, 1990 (06. 08. 90)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	Japanese Patent Office					
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report													
July 27, 1990 (27. 07. 90)	August 6, 1990 (06. 08. 90)													
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer													
Japanese Patent Office														

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 90/ 00598

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A23L1/305.1/48. C12P21/06		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A23L1/305.1/48. C12P21/06. A61K37/18	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP, A, 61-68426 (不二製油株式会社), 8. 4月. 1986 (08. 04. 86). (ファミリーなし)	1-15
A	JP, B2, 62-61039 (アンスチチュ・ナショナル ル・ド・ラ・ルシエルシュ・アグロノミク), 18. 12月. 1987 (18. 12. 87) & EP, A1, 22019	1-15
A	JP, A, 51-5364 (マサチューセッツ・ゼネラル・ ホスピタル), 19. 10月. 1976 (19. 10. 76). (ファミリーなし)	1-15
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
27. 07. 90	06.08.90	
国際調査機関	権限のある職員	4 B 8 1 1 4
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	鈴木 恵理子

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**